







**Production of Compounds containing an olefinic double bond**

**Patent number:** DE1279677  
**Publication date:** 1968-10-10  
**Inventor:** REIF DR WERNER; POMMER DR HORST  
**Applicant:** BASF AG  
**Classification:**  
- international: **C07B37/00; C07B37/00;**  
- european: C07B37/00; C07C403/00  
**Application number:** DE1965B085034 19651218  
**Priority number(s):** DE1965B085034 19651218

**Also published as:**

 SU362537 (A1)  
 NL6617671 (A)  
 GB1168639 (A)  
 CH491900 (A)  
 BE691253 (A)  
 NL127397C (C)

less &lt;&lt;

**Report a data error here**

Abstract not available for DE1279677

Abstract of corresponding document: **GB1168639**

1,168,639. Double bond synthesis. BADISCHE ANILIN- & SODA-FABRIK A.G. 16 Dec., 1966 [18 Dec., 1965], No. 56427/66. Heading C5E. [Also in Division C2] Compounds containing an olefinic double bond are prepared by continuously contacting a phosphorus ylid with a carbonyl compound in a substantially constant molar ratio and continuously removing the reaction mixture containing the product from the reaction zone. Alternatively, a phosphonium salt which yields the phosphorus ylid on reaction with a proton acceptor, may be continuously contacted with a proton acceptor and a carbonyl compound and the reaction mixture removed as before. The reactants are preferably cooled and supplied in liquid or dissolved form, and may be contacted in a mixing nozzle, stirred reactor or a circular tube system. Compounds of the Formula (VII) are formed from the ylid (III) and the carbonyl compound (V) Examples of suitable carbonyl compounds are 2-methyl-2-butenal, #-ionone, citral, 2-methyl- hept-2-en-one #-ionylidene acetaldehyde and Vitamin A aldehyde. The groups R<SP>1</SP> and R<SP>11</SP> may be C 1 -C 30 saturated or unsaturated aliphatic radicals.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



# AUSLEGESCHRIFT

## 1 279 677

Int. Cl.: C 07 b  
C 07 c

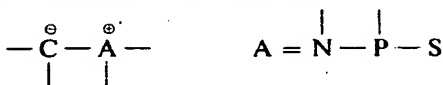
Deutsche Kl.: **12 o - 27**  
19/01, 19/03, 25

Nummer: 1 279 677  
Aktenzeichen: P 12 79 677.9-42 (B 85034)  
Anmeldetag: 18. Dezember 1965  
Auslegetag: 10. Oktober 1968

### 1

Diese Erfindung betrifft ein Verfahren zur kontinuierlichen Durchführung von Reaktionen mit Phosphoryliden.

Als Ylide bezeichnet man Verbindungen, in denen ein Carbanion homöopolar mit einem positiv geladenen Heteroatom verbunden ist:



Reaktionen mit Yliden gehören seit einigen Jahren zum festen Bestand der präparativen organischen Chemie und beginnen, in die chemische Produktionstechnik Eingang zu finden. Besondere Bedeutung hat die Olefinsynthese nach Wittig mit Yliden des Phosphors erlangt. Bei dieser läßt man auf Phosphoniumverbindungen der allgemeinen Formel I (s. untenstehendes Schema), in der R' und R'' Wasserstoff, aliphatische, gesättigte oder ungesättigte cycloaliphatische, araliphatische und aromatische Reste bedeuten, die noch gegebenenfalls funktionelle Gruppen enthalten können, und R''' für einen Alkyl-, Cycloalkyl- oder Arylrest steht und X ein Anionäquivalent bedeutet, einen Protonenakzeptor II einwirken; man erhält das entsprechende Ylid III

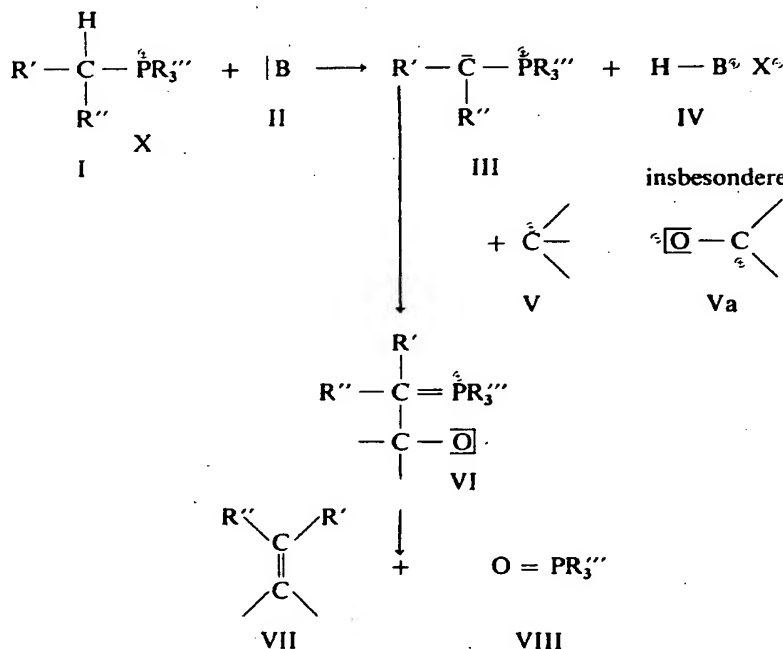
### Verfahren zur Durchführung von Synthesen mit Phosphoryliden

Anmelder:  
Badische Anilin- & Soda-Fabrik  
Aktiengesellschaft, 6700 Ludwigshafen

Als Erfinder benannt:  
Dr. Werner Reif,  
Dr. Horst Pommer, 6700 Ludwigshafen

### 2

und ein Salz IV. Das in dem Ylid enthaltene stark nucleophile Carbanion vermag nun mit elektrophilen Partnern V, vorzugsweise Carbonylverbindungen in ihrer aufgerichteten Form Va, in der der Carbonylkohlenstoff stark elektrophil ist, unter Ausbildung des Betains VI zu reagieren. Dieses spaltet das entsprechende tertiäre Phosphinoxid VIII ab und geht unter Ausbildung einer C = C-Doppelbindung in das Olefin VII über.



Bei der Durchführung dieses ausgezeichneten Verfahrens muß vor allem im technischen Maßstab einigen kritischen Punkten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden, wenn man optimale Ergebnisse erzielen will. So kann der Protonenakzeptor II im Prinzip auch mit dem Reaktionspartner V reagieren, insbesondere wenn Va als ungesättigte Carbonylverbindung vorliegt. Das entstehende Salz IV kann in kristalliner oder schleimiger Form ausfallen und die gute Durchmischung der Reaktionsteilnehmer stören oder verhindern. Bei der Produktion empfindlicher Olefine VII, die neben gegebenenfalls mehreren Doppelbindungen noch andere funktionelle Gruppen enthalten, können der Protonenakzeptor II und/oder das Ylid III mit dem Reaktionsprodukt in unerwünschter Weise reagieren. Die Bildung der Ylide und ihre weitere Umsetzung verlaufen häufig stark exotherm, so daß lokale Überhitzungen auftreten können. Die ungenügende Beachtung der aufgezählten und weiteren Erscheinungen kann, vor allem wenn mehrere davon zusammentreffen, unter Umständen zu ganz erheblichen Ausbeuteverlusten und Betriebsstörungen führen. Obwohl es mitunter möglich ist, die Schwierigkeiten zu meistern, sind Maßnahmen erwünscht, die eine Reduzierung der persönlichen Überwachungs- und Vorsichtsmaßnahmen im ständigen Betrieb erlauben, Störungen des Betriebes vermindern und zu verbesserten Ergebnissen führen.

Es wurde gefunden, daß sich Synthesen mit Phosphoryliden mit größerer Sicherheit und geringsten Ausbeuteverlusten durchführen lassen, wenn man die Reaktionskomponenten Phosphorylid und elektrophiler Partner im wesentlichen in konstantem Verhältnis kontinuierlich zusammenbringt und das Reaktionsgemisch vom Ort des Zusammenbringens kontinuierlich entfernt.

Der Ausdruck »zusammenbringen« oder an dessen Stelle »vereinigen« soll auch eine vorteilhafte zusätzliche Maßnahme umfassen, nämlich die Bildung des Phosphorylids in Gegenwart des elektrophilen Partners durch kontinuierliches Hinzufügen des Protonenakzeptors im wesentlichen in konstantem Verhältnis zur Vorstufe des Ylids, dem Oniumsalz. Als konstantes Verhältnis Oniumsalz zu Protonenakzeptor ist 1 zu 1 bis 1 zu 2 Äquivalente bevorzugt. Als konstantes Verhältnis Ylid zu elektrophilem Partner ist 1 zu 1 Äquivalent bevorzugt.

Zur Ausführung des Verfahrens dieser Erfindung können verschiedene Vorrichtungen und Einrichtungen benutzt werden, beispielsweise Düsen, Reaktoren und Mischkreise. Eine Ausführungsform besteht darin, ein Rohr mit der Lösung des einen Reaktionspartners durchströmen zu lassen und die Lösung des anderen Reaktionspartners durch eine innerhalb des Rohres fixierte Düse einzuleiten. Rohrdurchmesser, Düsenform und Strömungsgeschwindigkeit kann man so aufeinander abstimmen, daß sich ein Mischungseffekt ergibt und dadurch ohne weitere mechanische Maßnahmen die beiden Lösungen gründlich miteinander vermischt werden. Jedoch kann man durch Anbringen von feststehenden Mischelementen oder durch zusätzliche Rührvorrichtungen den Mischungseffekt im Flüssigkeitsstrom erhöhen.

Bei dieser Verfahrensweise kann die Lösung des Ylids durch das Rohr oder durch die Düse geführt werden; umgekehrt gilt dieses für die Lösung, des

elektrophilen Reaktionspartners. Der eine Vorrichtungsteil kann aber auch die Mischung aus Oniumsalz und elektrophilem Reaktionspartner führen, während der andere Vorrichtungsteil den Protonenakzeptor führt. Eine weitere Abwandlung besteht darin, daß man zwei Düsen hintereinanderschaltet, im Bereich der ersten Düse das Ylid entstehen läßt und im Bereich der zweiten Düse das Ylid mit dem elektrophilen Reaktionspartner zusammenbringt.

An Stelle der Anordnung der einen Düse in einem Rohr kann man auch zwei Düsen oder zwei dünne Rohre an gegenüber- oder nahe aneinanderliegende Stellen eines dickeren Rohres einmünden lassen, wobei die Düsen bzw. die dünneren Rohre die Lösungen mit den Reaktionskomponenten führen. Gewünschtenfalls kann das stärkere Rohr von zusätzlichem Lösungsmittel durchströmt werden.

An Stelle der Düsen kann in einer anderen Ausführungsform das Zusammenbringen der Reaktionskomponenten mit Hilfe eines Rührreaktors bewirkt werden. Hierzu werden die drei Reaktionskomponenten zweckmäßigerweise durch ein verhältnismäßig kleines Mischgefäß geleitet, in dem mittels einer entsprechenden Rührvorrichtung und durch feststehende Mischelemente eine turbulente Strömung erzeugt wird. Auch hier kann es von Vorteil sein, in einem vorgeschalteten Mischer zunächst die Komponenten I und II bzw. I und V zu vereinigen und in einem zweiten Mischgefäß den elektrophilen Partner V bzw. den Protonenakzeptor II zuzugeben.

In einer weiteren Ausführungsform kann man einen sogenannten Mischkreis anwenden, und zwar vorzugsweise bei stark exothermem Reaktionsverlauf. Hierzu führt man analog der Ausführungsform im Strömungsrohr die drei Reaktionskomponenten gleichzeitig in das umgewälzte Reaktionsgemisch ein.

An Stelle von Lösungen der Reaktionskomponenten können auch diese selbst miteinander vereinigt werden, wenn sie unter den Verfahrensbedingungen flüssig sind, jedoch hat die Anwendung von Lösungen den Vorteil der einfacheren Dosierung, Durchmischung und leichteren Wärmeabfuhr.

Die Reaktionswärme kann erforderlichenfalls adiabatisch abgeführt werden, indem man die Lösungen der Reaktionskomponenten oder die flüssigen Reaktionskomponenten selbst vorgekühlt zusammenbringt. Die Reaktionswärme kann aber auch nach dem Prinzip der Siedekühlung, durch Außenkühlung oder durch Einleiten eines zusätzlichen gekühlten Lösungsmittels abgeführt werden. Für den Fall der Siedekühlung benutzt man ein Lösungsmittel oder einen Hilfsstoff oder einen Reaktionspartner, die bei den einzuhaltenden Reaktionsbedingungen siedend. Andererseits kann die vollständige Umsetzung der Reaktionskomponenten begünstigt werden, wenn man das Reaktionsgemisch in geeigneter Entfernung vom Ort des Zusammenbringens erwärmt. Diese Maßnahme ermöglicht es, Verweilstrecken und Verweilgefäße, falls diese eingebaut werden, geringer zu dimensionieren.

Als Lösungsmittel oder Verdünnungsmittel eignen sich vor allem solche, die unter den gewählten Temperaturbedingungen nicht mit den benutzten Yliden oder mit anderen Bestandteilen des Reaktionsgemisches zu reagieren vermögen. Aus der Vielzahl der Lösungsmittel seien hier nur einige genannt: aliphatische oder aromatische Kohlen-

wasserstoffe, Alkohole, Carbonsäureester, Äther, cyclische Äther, halogenierte Kohlenwasserstoffe, Carbonsäureamide, Nitrile oder sogar Wasser. Die Brauchbarkeit des Lösungsmittels oder eines Lösungsmittelgemisches muß im Zweifelsfall geprüft werden. Sie kann unter Umständen dadurch begrenzt sein, daß zwar nicht das Ylid, aber die mit dem Ylid umzusetzende andere Komponente mit dem Lösungsmittel reagiert.

Als Protonenakzeptoren zur Herstellung der Ylide eignen sich alle diejenigen Verbindungen, die üblicherweise zur Bereitung von Yliden nach herkömmlicher Reaktionsführung benutzt werden. Es sind dies unter anderem metallorganische Verbindungen, wie Phenyllithium oder Natriumacetylid, Grignard-Verbindungen, organische Basen, wie Alkoholate oder Amine, anorganische Basen, wie Alkali- oder Erdalkalimetallhydroxyde, oder basische Ionenaustauscher. Im letzteren Fall wird das Ylid durch Behandlung der Lösung der Oniumverbindung mit einem basischen Ionenaustauscher vor dem Eintritt in die Mischapparatur hergestellt.

Unter der Vielzahl der elektrophilen Substanzen, die mit Phosphoryliden zur Reaktion gebracht werden können, seien beispielsweise genannt: Alkylierungsmittel, Carbonsäurechloride, Carbonsäureanhydride, Pyriumverbindungen, Nitrosoverbindungen, Schiffsche Basen, Isocyanate und Isonitrile. Eine besondere Bedeutung kommt den Carbonylverbindungen, insbesondere Ketonen und Aldehyden, und vorzugsweise solchen zu, die neben der C = O-Funktion noch eine oder mehrere Doppelbindungen in Konjugation enthalten. Sie können aber auch Dreifachbindungen im Molekül enthalten.

Zur allgemeinen weiteren Erläuterung einer zweckmäßigen Ausführungsform des Verfahrens dieser Erfindung soll folgendes Beispiel dienen: Eine Imolare Lösung eines Phosphoniumsalzes in Methanol wird mit der ungefähr äquimolekularen Menge einer elektrophilen Komponente in einer Mischdüse kontinuierlich zusammengebracht und über eine Kühlstrecke auf  $-25$  bis  $-30^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Durch Eindüsen einer Imolaren methanolischen Methylatlösung, die ebenfalls auf  $-25$  bis  $-30^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt wurde, werden die drei Komponenten zur Reaktion gebracht. Hierbei erwärmt sich das Reaktionsgemisch sofort auf  $0$  bis  $5^{\circ}\text{C}$ . In einer nachgeschalteten Verweilstrecke mit einer mittleren Verweilzeit von 10 Minuten reagieren die Umsetzungspartner vollständig aus; dabei erwärmt sich das Gemisch auf etwa  $20$  bis  $25^{\circ}\text{C}$ . Die Aufarbeitung nach bekannter Weise durch verdünnte wäßrige Säure und Extraktion mit einem hydrophilen Lösungsmittel vorgenommen werden.

Obwohl das erfindungsgemäße Verfahren zur Durchführung aller Umsetzungen mit Phosphoryliden geeignet ist, treten seine Vorteile ganz besonders dann hervor, wenn es sich bei den umzusetzenden Yliden III um solche handelt, die wenig beständig sind und sich nicht oder nur schwer in Substanz isolieren lassen. Dies ist immer dann der Fall, wenn die Ylidfunktion nicht durch gleichzeitig im Molekül anwesende andere, besonders mesomerisierfähige Gruppen stabilisiert wird.

Die Vorteile dieser Erfindung lassen sich zusammenfassend damit kennzeichnen, daß die erwünschte Reaktion weitgehend begünstigt wird, während störende Nebenreaktionen unterdrückt wer-

den. Die Verfahrensprodukte werden in ausgezeichneter Reinheit und in hohen Ausbeuten erhalten. Ferner läßt sich das erfindungsgemäße Verfahren in technischen Apparaten von praktisch beliebigem Durchsatz ausführen. Die genannten Vorteile treten in den Fällen ganz besonders hervor, wo die mit dem Ylid umzusetzenden Substanzen oder die Reaktionsprodukte selbst außerordentlich empfindliche Verbindungen darstellen. So eignet sich das neue Verfahren ganz besonders zu Synthesen von Vitaminen der A-Gruppe, Carotinoiden oder Polyenverbindungen.

Die im folgenden genannten Teile beziehen sich auf das Gewicht.

### Beispiel 1

In einem Mischreaktor werden pro Stunde die Gemische aus 1698 Teilen Axerophthyl-triphenylphosphonium-chlorid in 2100 Teilen wasserfreiem Alkohol, und 870 Teile Vitamin-A-Aldehyd in 900 Teilen wasserfreiem Alkohol kontinuierlich zusammengebracht und anschließend über eine Kühlstrecke auf  $-10^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Durch kontinuierliches Eindüsen von stündlich 870 Teilen 4 n-alkoholischer Kalilauge, die ebenfalls auf  $-10^{\circ}\text{C}$  vorgekühlt wurde, werden die Komponenten zur Reaktion gebracht. Hierbei erwärmt sich das Reaktionsgemisch auf  $10$  bis  $15^{\circ}\text{C}$ . In einer nachgeschalteten Verweilstrecke mit einer Verweilzeit von 20 Minuten reagieren die Reaktionspartner vollständig aus, wobei Erwärmung auf Raumtemperatur eintritt. Das Reaktionsgemisch gelangt in einen Extraktor und wird dort durch Zugabe von stündlich 2000 Teilen 2 n-Schwefelsäure und stündlich 4500 Teilen Cyclohexan bei Raumtemperatur im Gegenstrom kontinuierlich extrahiert. Der tiefrote Cyclohexanextrakt wird in einem zweiten Extraktor durch Zugabe von 3000 Teilen pro Stunde 50gewichtsprozentigem wäßrigem Alkohol kontinuierlich von Restmengen an Triphenylphosphinoxid befreit und zur Trockene eingedampft. Nach der Kristallisation aus Benzol-Alkohol erhält man 1510 Teile pro Stunde kristallines all-trans  $\beta$ -Carotin; Fp.  $178^{\circ}\text{C}$ ;  $\lambda_{\text{max}}$  452 und 481 m $\mu$ .

Bei diskontinuierlicher Arbeitsweise werden dagegen aus 1698 Teilen Axerophthyl-triphenylphosphonium-chlorid nur 1380 Teile  $\beta$ -Carotin erhalten.

### Beispiel 2

In einem Mischkreis wird pro Stunde die Mischung aus 1500 Teilen  $\beta$ -Jonylidenäthyltriphenylphosphonium-chlorid in 2100 Teilen Methanol mit 435 Teilen pro Stunde  $\beta$ -Formylcrotylacetat kontinuierlich gemischt und anschließend auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Das Gemisch wird kontinuierlich einem Reaktor zugeführt, dem gleichzeitig pro Stunde ein ebenfalls auf  $-20^{\circ}\text{C}$  abgekühltes Gemisch aus 325 Teilen Kaliummethylat in 775 Teilen Methanol kontinuierlich zugegeben wird. Das Reaktionsgemisch erwärmt sich hierbei auf etwa  $10^{\circ}\text{C}$ . Die Verweilzeit im Reaktor beträgt 7 Minuten. In einer nachgeschalteten Verweilstrecke mit einer Verweilzeit von 5 Minuten reagieren die Reaktionspartner vollständig aus, wobei Erwärmung auf  $28^{\circ}\text{C}$  eintritt. Das Reaktionsgemisch gelangt in einen Extraktor und wird dort durch Zugabe von stündlich 2000 Teilen 2 n-Schwefel-

säure und stündlich 4000 Teilen Oktan im Gegenstrom bei Raumtemperatur kontinuierlich extrahiert. Nach dem Eindampfen der Oktanphase erhält man stündlich 984 Teile eines Gemisches aus cis- und all-trans-Vitamin-A-Acetat mit  $\lambda_{max}$  (Cyclohexan) 5 327 und 328 m $\mu$ .

Bei diskontinuierlicher Arbeitsweise werden dagegen nur 876 g Vitamin-A-Acetat erhalten.

#### Patentansprüche:

1. Verfahren zur Durchführung von Synthesen mit Phosphoryliden, dadurch gekennzeichnet, daß man die Reaktionskomponenten Phosphorylid und elektrophiler Partner im wesentlichen in konstantem Verhältnis kontinuierlich zusammenbringt und das Reaktionsgemisch vom Ort des Zusammenbringens kontinuierlich entfernt. 15

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Vorstufe des Phosphorylids, das entsprechende Oniumsalz, in Gegenwart des elektrophilen Partners im wesentlichen in konstantem Verhältnis kontinuierlich mit einem Protonenakzeptor zusammenbringt.

3. Verfahren nach Anspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß wenigstens eine der Reaktionskomponenten in flüssiger oder gelöster Form in vorgekühltem Zustand dem Ort des Zusammenbringens zugeführt wird.

4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 und 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionswärme durch Siedekühlung abgeführt wird.

5. Verfahren nach Anspruch 1, 2, 3 und 4, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionskomponenten in einer Mischdüse, einem Reaktor oder einem Mischkreis zusammengebracht werden.